



**University of  
Zurich<sup>UZH</sup>**

**Zurich Open Repository and  
Archive**

University of Zurich  
University Library  
Strickhofstrasse 39  
CH-8057 Zurich  
[www.zora.uzh.ch](http://www.zora.uzh.ch)

---

Year: 2012

---

## **Körperliches Training bei mitochondrialen Erkrankungen**

Petersen, J A ; Toigo, M ; Frese, S ; Jung, H H

**Abstract:** Exercise is a promising therapeutical option for the treatment of mitochondrial myopathies. Its efficacy and safety have been proven in various studies. In patients with mitochondrial myopathy, resistance training and aerobic exercise training lead to widely diversified effects: resistance training is thought to normalize the mitochondrial DNA (mtDNA) genotype in mature myofibers by enhancing the incorporation of satellite cells and thereby increasing the ratio of wild-type to mutant mtDNA ("gene shifting"). Aerobic exercise training induces mitochondrial biogenesis and helps breaking the vicious circle of low oxidative phosphorylation capacity, exercise intolerance, and progressive muscular deconditioning. Certain drugs act as inducers of mitochondrial biogenesis but their safety and efficacy in patients with mitochondrial myopathy have to be further investigated.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s11825-012-0345-9>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-64965>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

Petersen, J A; Toigo, M; Frese, S; Jung, H H (2012). Körperliches Training bei mitochondrialen Erkrankungen. *Medizinische Genetik*, 24(3):200-203.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s11825-012-0345-9>

# **Körperliches Training bei mitochondrialen Erkrankungen**

*J.A. Petersen<sup>1</sup>, M. Toigo<sup>2,3,4,5</sup>, S. Frese<sup>1,2</sup>, H.H. Jung<sup>1,2</sup>*

1 Klinik für Neurologie, Unispital Zürich, Zürich, Schweiz

2 Sportphysiologie, Institut für Bewegungswissenschaften, ETH Zürich, Zürich, Schweiz

3 Institut für Physiologie, Universität Zürich, Zürich, Schweiz

4 Zentrum für Integrative Humanphysiologie, Universität Zürich, Zürich, Schweiz

5 exersciences gmbh, Zürich, Schweiz

## **Korrespondenz:**

H.H. Jung

Klinik für Neurologie

Unispital Zürich

Frauenklinikstrasse 26

8091 Zürich

Tel. 044 255 1111

Fax 044 255 4380

e-Mail [hans.jung@usz.ch](mailto:hans.jung@usz.ch)

## **Zusammenfassung**

Körperliches Training gilt bei mitochondrialen Myopathien als einer der vielversprechendsten therapeutischen Ansätze. Effektivität und Sicherheit sind bewiesen. Ausdauer- und Krafttraining haben unterschiedliche Wirkungen auf die Muskulatur von Patienten mit mitochondrialer Myopathie: als therapeutischer Mechanismus des Krafttrainings gilt das sogenannte “gene shifting“, die trainingsinduzierte Verschiebung des Anteils mutierter mitochondrialer DNS (mtDNS) zu Gunsten von Wildtyp-mtDNS durch Induktion muskulärer Satellitenzellen. Ausdauertraining regt die mitochondriale Biogenese an und hilft somit, den Teufelskreis aus verringertem Mitochondriengehalt, verringerter Kapazität der oxidativen Phosphorylierung, Belastungsintoleranz und daraus resultierender fortschreitender muskulärer Dekonditionierung zu durchbrechen. Die Effektivität und Sicherheit medikamentöser Induktoren der mitochondrialen Biogenese - möglicherweise in Kombination mit Training - könnte Gegenstand künftiger Untersuchungen sein.

## **Abstract**

Exercise is a promising therapeutical option for the treatment of mitochondrial myopathies. Its efficacy and security have been proven in various studies. In patients with mitochondrial myopathy, resistance training and aerobic exercise training lead to widely diversified effects: resistance training is thought to normalize the mitochondrial DNA (mtDNA) genotype in mature myofibers by enhancing the incorporation of satellite cells and thereby increasing the ratio of wild-type to mutant mtDNA (“gene shifting”). Aerobic exercise training induces mitochondrial biogenesis and helps breaking the vicious circle of low oxidative phosphorylation capacity, exercise intolerance, and progressive muscular deconditioning. Certain drugs act as inductors of mitochondrial biogenesis but their safety and efficacy in patients with mitochondrial myopathy have to be further investigated.

## 1. Körperliches Training

Bei gesunden Menschen führt körperliches Training unter anderem zu einer Steigerung der Leistungsfähigkeit. Die Anpassungen der Leistungsfähigkeit sind spezifisch, d.h. sie hängen von der Art des Trainings ab. Vereinfacht kann man zwei Arten von Training unterscheiden: „Krafttraining“ und „Ausdauertraining“. Beim Krafttraining erfolgt das Training bei relativ hoher kontraktile Kraft mit wenigen, eher langsam ausgeführten Kontraktionszyklen und ununterbrochener Spannungsdauer bis zur Ermüdung. Dies bewirkt eine umfassende Rekrutierung motorischer Einheiten, was zusammen mit der starken mechanischen Beanspruchung typischerweise zu einer Steigerung der myofibrillären Muskelproteinsyntheserate führt und auf Dauer in einer makroskopisch messbaren Steigerung von Muskelmasse und maximaler Muskelleistung (verstanden als Produkt aus Kraft und Geschwindigkeit) resultiert (1). Krafttraining hat typischerweise keine oder nur geringe Effekte auf die Kapillarisierung oder die maximale Sauerstoffaufnahme (verstanden als Produkt aus Herzminutenvolumen und arteriovenöser Sauerstoffdifferenz resp. konvektiver und diffusiver Kapazität) (1-3).

Beim Ausdauertraining werden viele Kontraktionszyklen mit relativ niedriger kontraktile Kraft ausgeführt. Diese Trainingsform führt akut u.a. zu höherem Energiestress (definiert durch einen Anstieg in Verhältnis zwischen Adenosinmonophosphat [AMP] und Adenosintriphosphat [ATP]) und auf Dauer in den trainierten Muskeln zu einer verbesserten Kapillarisierung und einer Steigerung des Mitochondriengehalts. Dazu kommt es systemisch zu einer Zunahme der maximalen Sauerstoffaufnahme (4, 5). Ausdauertraining vermag im Allgemeinen die maximale kontraktile Muskelkraft sowie die Muskelmasse nicht zu beeinflussen. Beide Trainingsformen können die Ermüdungsresistenz bei submaximaler Leistung (Ausdauerkapazität) verbessern (5).

Körperliches Training gilt gerade bei den mitochondrialen Myopathien als einer der vielversprechendsten therapeutischen Ansätze, wobei Effektivität und Sicherheit gut belegt sind. Zu berücksichtigen ist, dass Ausdauer- und Krafttraining unterschiedliche Wirkungen auf die Muskelstruktur und -funktion von Patienten mit mitochondrialer Myopathie haben können.

## 1.1 Krafttraining bei mitochondrialer Myopathie

Als therapeutischer Mechanismus des Krafttrainings bei mitochondrialen Myopathien gilt das *gene shifting*. Bei Patienten mit Mutationen in der mitochondrialen Desoxyribonukleinsäure (mtDNS) liegt neben mutierter mtDNS immer ein Anteil Wildtyp-mtDNS vor, wobei die Ratio zwischen mutierter mtDNS und Wild-Typ-mtDNS variieren kann (*Heteroplasmie*). Damit es zu einer pathologischen Gewebefunktion kommt muss der Anteil mutierter mtDNS im Verhältnis zur Wildtyp-mtDNS einen bestimmten Schwellenwert überschreiten. Folglich wäre bei Patienten mit mitochondrialer Myopathie ein therapeutischer Effekt zu erzielen, wenn dieser Quotient im Sinne eines *gene shifting* zu Gunsten der Wild-Typ-mtDNS verschoben würde (6). Hierbei spielen Muskelvorläuferzellen, sogenannte Satellitenzellen (SZ), eine besondere Rolle. SZ sind mononukleäre myogene Stammzellen mit mitotischer Aktivität, dies im Unterschied zu Muskelfasern, die mehrkernig sind und keine Zellteilung mehr vollziehen können. Bei einigen Patienten mit muskelspezifischen mtDNS-Mutationen wurde in SZ nur ein sehr geringer, in adulten Skelettmuskelfasern dagegen ein hoher Anteil mutierter mtDNS nachgewiesen. Der Anteil mutierter mtDNS in Erythrozyten, Leukozyten, Blutplättchen, Fibroblasten etc. war bei diesen Patienten ebenfalls sehr gering. Daraus wurde gefolgert, dass in Zellpopulationen mit potentiell höherer mitotischer Aktivität (SZ etc.) ein genetischer Drift zu Gunsten der Wildtyp-mtDNS stattfindet, während in post-mitotischen Skelettmuskelfasern die mutierte mtDNS akkumuliert. SZ sind normalerweise inaktiv, können aber beispielsweise durch Mikrotraumata infolge von Krafttraining aktiviert werden. Im Falle einer Aktivierung proliferieren SZ, fusionieren dann mit den bestehenden Muskelfasern und tragen somit entscheidend zur Muskelregeneration bei. Auch bei „normaler“, alltäglicher Muskelaktivität kommt es wahrscheinlich immer wieder zu muskulären Mikrotraumata, die mittels des sich während des ganzen Lebens erneuernden SZ-Pools regeneriert werden.

All dies hat die Überlegung zur Folge, dass mittels *gene shifting* durch Aktivierung von SZ bei Patienten mit mtDNS-Mutationen ein Wild-Typ-mtDNS-

Genotyp wiederhergestellt und so infolge Zunahme der transkriptionellen Kapazität die mitochondriale Funktion normalisieren könnte. Eine solche Aktivierung von Satellitenzellen wurde z.B. mit dem myotoxischen Lokalanästhetikum Bupivacain-Hydrochlorid (7) und mit Krafttraining (8) versucht.

Bupivacain-Hydrochlorid induziert Muskelnekrosen. Es wurde einer Patientin mit einer muskelspezifischen Punktmutation im tRNA<sup>Leu(CUN)</sup>-Gen und konsekutivem Cytochrom-C-Oxidase (COX)-Defekt in den Oberschenkelmuskel appliziert. Vor Injektion waren 75% der Muskelfasern der Patientin COX-negativ und trugen einen hohen Anteil mutierter mtDNS. Nach Injektion waren alle regenerierenden Muskelfasern COX-positiv, und mutierte mtDNS war fast nicht mehr nachweisbar.

Die postulierte Wirkung des Krafttrainings bei Patienten mit mtDNS-Mutationen steht im Gegensatz zu jener beim Gesunden, wo Krafttraining primär die myofibrillären Proteine vermehrt, während Mitochondrien und Kapillaren im Wesentlichen unverändert bleiben. Bei Patienten mit mitochondrialen Myopathien wurde Krafttraining unter der Vorstellung angewandt, dass es entweder Muskelfasernekrosen und/oder die Muskelfaserhypertrophie eine Rekrutierung des Satellitenzellpools bewirkt. In einer Studie mit einem einzelnen Patienten mit einer Punktmutation im tRNA<sup>Leu(CUN)</sup>-Gen wurden bei Krafttraining eine Zunahme der Wild-Typ-mtDNS und eine Abnahme COX-negativer Fasern im Bizepsmuskel verzeichnet. In einer neueren Studie wurde durch ein 12-wöchiges, progressiv gestaltetes, konzentrisch-exzentrisches Krafttraining der vorderen Oberschenkelmuskulatur eine Zunahme der Muskelkraft (1-Wiederholungsmaximum) bei gleichzeitiger Abnahme der COX-negativen Fasern sowie eine Zunahme der SZ bei 8 Patienten mit grossen mtDNS-Deletionen erreicht, wenngleich keine signifikante Abnahme des Anteils mutierter mtDNS beobachtet werden konnte (9) Die Autoren führten dies u.a. auf den Zeitpunkt der Entnahme der Muskelbiopsie (unmittelbar nach dem Trainingsprogramm), mangelnde Patientencompliance und einen submaximalen Krafteinsatz bei den exzentrischen Kontraktionen zurück, der möglicherweise nicht den gewünschten Effekt hatte. Sie spekulierten, dass erst supramaximales Krafttraining oder gar elektrische exzentrische Muskelstimulation zu einem maximalen *gene shifting* führen würde. (9)

## 1.2 Ausdauertraining bei mitochondrialer Myopathie

Ausdauertraining regt die mitochondriale Biogenese an und wirkt der allgemeinen Dekonditionierung entgegen, zu der es bei Patienten mit mitochondrialer Myopathie infolge der Inaktivität durch Belastungsintoleranz kommt. (Taivassalo et al. , 2006) Umgekehrt geht ein verminderter Mitochondriengehalt mit einer verringerten Kapazität der oxidativen Phosphorylierung einher, was die Belastungsintoleranz vergrößert und somit ein Teufelskreis in Gang setzt.

In vielen zu diesem Thema publizierten Studien wurde über einen definierten Zeitraum zwei- oder dreimal pro Woche ein Training am Fahrradergometer durchgeführt. Bei Patienten mit heteroplasmischen mtDNS-Erkrankungen kann Ausdauertraining die oxidative Kapazität, (10-12) die submaximale Ausdauerleistungsfähigkeit und die Lebensqualität steigern. (11)

Das dominierende Merkmal der gesteigerten oxidativen Kapazität nach Ausdauertraining bei Patienten mit mitochondrialer Myopathie ist eine vergrößerte arteriovenöse Sauerstoffdifferenz, welche kennzeichnend ist für eine erhöhte Sauerstoffextraktion durch die arbeitenden Muskeln und teilweise auch durch die Zunahme des Mitochondriengehalts bedingt ist. (11) Der hauptsächliche physiologische Mechanismus der gestörten Muskelfunktion bei trainierenden Patienten mit mitochondrialer Myopathie ist gerade die Limitation, Sauerstoff aus dem Blut zu extrahieren, einhergehend mit einer abnorm tiefen arteriovenösen Sauerstoffdifferenz. Der Kreislauf reagiert daher hyperdynamisch, d.h. das Herzminutenvolumen steigt bei Patienten stärker an als bei Gesunden.

Im Gegensatz zum Krafttraining verringerte sich der Anteil mutierter mtDNS beim Ausdauertraining nicht (11). In einer anderen Studie stieg er durch herzfrequenzkontrolliertes Ausdauertraining bei Patienten mit verschiedensten mtDNA-Mutationen sogar an (10), weshalb Bedenken geäußert wurden, ob Ausdauertraining bei diesen Patienten sicher sei. In einer 2009 veröffentlichten Studie wurde längerfristiges Training bei vier Patienten mit mtDNS-Mutationen bewertet: die oxidative Kapazität nahm nach 3 Monaten moderaten Trainings zu und konnte 6-12 Monate mittels Training von niedriger Intensität (drei Trainingseinheiten pro Woche von jeweils 30 Minuten Dauer auf einem

Fahrradergometer bei 70% VO<sub>2</sub>max) gehalten werden, ohne dass negative Effekte auftraten bzw. ein erhöhter Prozentsatz an mutierter mtDNA gefunden wurde. (13) Die Autoren anderer Studien kamen zu ähnlichen Resultaten (11, 12, 14), weshalb Ausdauertraining bei Patienten mit mitochondrialer Myopathie gemeinhin als sicher gilt. (13)

Grundsätzlich wurden viele Studien, in denen die Auswirkung von Ausdauertraining auf mitochondriale Myopathien untersucht wurde, nicht-randomisiert und mit kleinen Kohorten durchgeführt. Gemäss den Ergebnissen der bislang einzigen randomisierten klinischen Studie mit 18 Patienten können ein kombiniertes Rehabilitationsprogramm aus Ausdauer- und Krafttraining über 12 Wochen bei Patienten mit mitochondrialer Myopathie neben Muskelkraft (1-Wiederholungsmaximum), oxidativer Kapazität und Ausdauerleistung auch die Gehstrecke verbessern (14).

### 1.3 Medikamentöse Induktion mitochondrialer Regeneration

Der *peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator* (PGC)-1 $\alpha$  ist ein transkriptioneller Koaktivator, welcher in Muskelzellen die mitochondriale Biogenese und viele andere Aspekte des oxidativen Stoffwechsels orchestriert. PGC-1 $\alpha$  wirkt zudem einem katabolen Proteinstoffwechsel entgegen und scheint viele, wenn nicht alle Adaptationsprozesse der Muskulatur an chronisches Ausdauertraining zu regulieren. Daher könnte die medikamentöse Aktivierung von PGC-1 $\alpha$  bei Patienten mit mitochondrialen Myopathien ein interessanter therapeutischer Ansatz sein. Die Expression von PGC-1 $\alpha$  in Skelett- und Herzmuskelzellen kann durch Fibrate induziert werden. Bezafibrat beispielsweise kann die Aktivität der Komplexe I, III und IV erhöhen und dadurch Atmungskettendefizienzen im Mausmodell korrigieren, die Manifestation der mitochondrialen Myopathie hinauszögern und die Überlebenszeit verlängern. Derselbe Effekt konnte in einem Mausmodell nachgewiesen werden, indem die Induktion von PGC-1 $\alpha$  nicht durch Bezafibrat sondern durch Ausdauertraining erfolgte. (15) Inwieweit - analog zum Ausdauertraining - medikamentöse Induktoren der mitochondrialen Biogenese beim Patienten mit mitochondrialer Myopathie wirken könnten, sollte Gegenstand künftiger Untersuchungen sein.



#### 1.4. Körperliches Training bei neurodegenerativen Erkrankungen

Mitochondriale Dysfunktion und Muskelatrophie bei Patienten mit Huntington-Krankheit (HK) stehen im Zusammenhang mit einer veränderten Expression von PGC-1 $\alpha$ . Die Genexpression von PGC-1 $\alpha$  ist in der Muskulatur von HD-Patienten und HD-Mäusen vermindert und korreliert mit der bekannten Muskelfaseratrophie sowie der mitochondrialen Dysfunktion bei HD-Patienten. Insofern könnte ein körperliches Training bei Patienten mit HD therapeutische Effekte erzielen. Darüber hinaus könnte ein körperliches Training auch als therapeutische Option bei zahlreichen anderen neurodegenerativen Erkrankungen eine Rolle spielen, in deren Pathogenese die mitochondriale Dysfunktion eine Rolle spielt, z.B. bei der Alzheimer-Erkrankung oder der Parkinson-Krankheit (16).

#### 2. Zusammenfassung, Ausblick

Patienten mit mitochondrialer Myopathie können insofern beraten werden, dass eine alltägliche Teilnahme an Arbeit und Sport ihre Muskeln nicht schädigt und dass ein regelmässiges körperliches Training in Form von Ausdauer- und Krafttraining möglicherweise einen positiven Effekt auf die Erkrankung hat. Klar definierte Trainingsprotokolle können aus den bisherigen Studien jedoch nicht abgeleitet werden.

In den letzten Jahren wurde in mehreren sportphysiologischen Studien gezeigt, dass hochintensives Intervalltraining (HIT) bei Gesunden PGC-1 $\alpha$  und die mitochondriale Biogenese der Skelettmuskulatur erhöhen kann. Ob HIT bei Patienten mit mitochondrialer Myopathie die gleichen Effekte bewirkt wie beim Gesunden und ob HIT bei Patienten mit mitochondrialer Myopathie sicher angewendet werden kann, bleibt zu untersuchen. Ebenso bleibt offen, ob eine medikamentöse Einflussnahme auf die mitochondriale Regeneration, beispielsweise mit Fibraten, sicher und sinnvoll einsetzbar ist.

Die Autoren danken dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS (Beitrags-Nr.  
320030\_135539)

## Referenzen:

1. Tesch PA (1988): Skeletal muscle adaptations consequent to long-term heavy resistance exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 20:S132-134.
2. Campos GE, Luecke TJ, Wendeln HK, Toma K, Hagerman FC, Murray TF, et al. (2002): Muscular adaptations in response to three different resistance-training regimens: specificity of repetition maximum training zones. *Eur J Appl Physiol.* 88:50-60.
3. Gettman LR, Ayres JJ, Pollock ML, Jackson A (1978): The effect of circuit weight training on strength, cardiorespiratory function, and body composition of adult men. *Med Sci Sports.* 10:171-176.
4. Holloszy JO, Coyle EF (1984): Adaptations of skeletal muscle to endurance exercise and their metabolic consequences. *J Appl Physiol.* 56:831-838.
5. Hoppeler H, Howald H, Conley K, Lindstedt SL, Claassen H, Vock P, et al. (1985): Endurance training in humans: aerobic capacity and structure of skeletal muscle. *J Appl Physiol.* 59:320-327.
6. Fu K, Hartlen R, Johns T, Genge A, Karpati G, Shoubridge EA (1996): A novel heteroplasmic tRNA<sup>Leu</sup>(CUN) mtDNA point mutation in a sporadic patient with mitochondrial encephalomyopathy segregates rapidly in skeletal muscle and suggests an approach to therapy. *Hum Mol Genet.* 5:1835-1840.
7. Clark KM, Bindoff LA, Lightowlers RN, Andrews RM, Griffiths PG, Johnson MA, et al. (1997): Reversal of a mitochondrial DNA defect in human skeletal muscle. *Nat Genet.* 16:222-224.
8. Taivassalo T, Fu K, Johns T, Arnold D, Karpati G, Shoubridge EA (1999): Gene shifting: a novel therapy for mitochondrial myopathy. *Hum Mol Genet.* 8:1047-1052.
9. Murphy JL, Blakely EL, Schaefer AM, He L, Wyrick P, Haller RG, et al. (2008): Resistance training in patients with single, large-scale deletions of mitochondrial DNA. *Brain.* 131:2832-2840.
10. Taivassalo T, Shoubridge EA, Chen J, Kennaway NG, DiMauro S, Arnold DL, et al. (2001): Aerobic conditioning in patients with mitochondrial myopathies: physiological, biochemical, and genetic effects. *Ann Neurol.* 50:133-141.
11. Taivassalo T, Gardner JL, Taylor RW, Schaefer AM, Newman J, Barron MJ, et al. (2006): Endurance training and detraining in mitochondrial myopathies due to single large-scale mtDNA deletions. *Brain.* 129:3391-3401.
12. Jeppesen TD, Schwartz M, Olsen DB, Wibrand F, Krag T, Duno M, et al. (2006): Aerobic training is safe and improves exercise capacity in patients with mitochondrial myopathy. *Brain.* 129:3402-3412.
13. Jeppesen TD, Duno M, Schwartz M, Krag T, Rafiq J, Wibrand F, et al. (2009): Short- and long-term effects of endurance training in patients with mitochondrial myopathy. *Eur J Neurol.* 16:1336-1339.
14. Cejudo P, Bautista J, Montemayor T, Villagomez R, Jimenez L, Ortega F, et al. (2005): Exercise training in mitochondrial myopathy: a randomized controlled trial. *Muscle Nerve.* 32:342-350.
15. Wenz T, Diaz F, Hernandez D, Moraes CT (2009): Endurance exercise is protective for mice with mitochondrial myopathy. *J Appl Physiol.* 106:1712-1719.
16. Lau YS, Patki G, Das-Panja K, Le WD, Ahmad SO (2011): Neuroprotective effects and mechanisms of exercise in a chronic mouse model of Parkinson's disease with moderate neurodegeneration. *Eur J Neurosci.* 33:1264-1274.